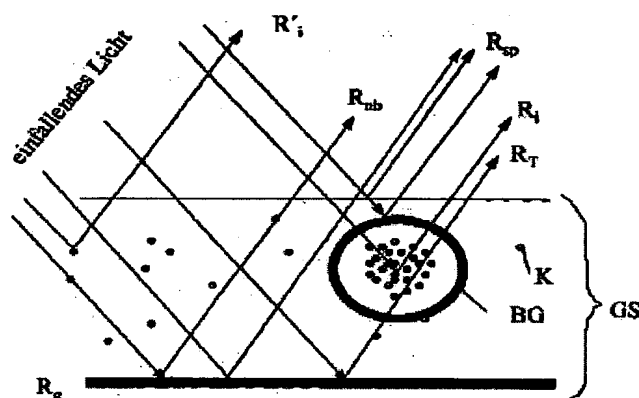


Determination of parameters of substances in media, especially oxygen saturation in living tissues, comprises using model function to take account of both back scattered and reflected light

Patent number: DE19920157
Publication date: 2000-11-02
Inventor: SCHWEITZER DIETRICH (DE); HAMMER MARTIN (DE); THAMM EIKE (DE)
Applicant: UNIV SCHILLER JENA (DE)
Classification:
- **International:** G01J3/42; G01N21/55; G01N21/49; G01N33/483; A61B5/145
- **European:** G01N21/31, A61B5/00N4N
Application number: DE19991020157 19990429
Priority number(s): DE19991020157 19990429

Abstract of DE19920157

Determination of parameters of substances in media comprises illuminating the medium, spectrally resolving the reflected and backscattered light, and approximating the amount of reflected and backscattered light by a model function that includes both the amount of light backscattered by the medium without fully penetrating the medium and the amount of light reflected by a background and fully transmitted through the medium. An Independent claim is also included for an arrangement for performing the determination, comprising an illuminated slit and an optical system, including a pivotable mirror, that creates an image in the form of a series of strips behind the eye and confocally transmits the light reflected or backscattered by the strips to the entrance slit of a polychromator, the output from which, corresponding to sequentially illuminated and scanned strips, is connected via a detector to a computer.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

Offenlegungsschrift
DE 199 20 157 A 1

21 Aktenzeichen: 199 20 157.9
22 Anmeldetag: 29. 4. 1999
43 Offenlegungstag: 2. 11. 2000

**(51) Int. Cl.⁷:
G 01 J 3/42**
G 01 N 21/55
G 01 N 21/49
G 01 N 33/483
A 61 B 5/145

DE 199 20 157 A 1

71) Anmelder:
Friedrich-Schiller-Universität Jena, 07743 Jena, DE

(72) Erfinder:
Schweitzer, Dietrich, Dr., 07806 Neustadt, DE;
Thamm, Eike, Dr.rer.nat., 07751 Maua, DE; Hammer,
Martin, Dipl.-Phys., 07749 Jena, DE

56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 44 33 827 C2
DE 44 10 690 C1
US 53 18 022
US 45 79 430

DELORI, François C., PFLIBSEN, Kent P.: Spectral reflectance of the human ocular fundus. In: Applied Optics, 15. March 1989, Vol.28, No.6, S.1061-1077;

LAING, Ronald A., et.al.: The Choroidal Eye Oximeter: An Instrument for Measuring Oxygen Saturation of Choroidal Blood In Vivo. In: IEEE Transactions On Biomedical Engineering, Vol.BME-2, No.3, May 1975, S.183-195;

ELSNER, Ann E., et.al.: Reflectometry with a scanning laser ophthalmoscope. In: Applied Optics, 1. July 1992, Vol.31, No.19, S.3697-S.3709;

KORTUM, Gustav: Reflexionsspektroskopie,
Springer-Verlag, Berlin, u.a., 1969, S.107-174;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

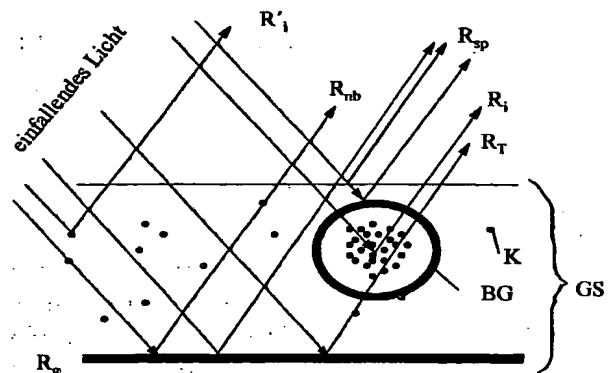
54) Verfahren zur Bestimmung von Stoffparametern in Medien, insbesondere zur zweidimensionalen Bestimmung der Sauerstoffsättigung in lebenden biologischen Geweben

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung von Stoffparametern in Medien, insbesondere zur zweidimensionalen Bestimmung der Sauerstoffsättigung in lebenden biologischen Geweben.

Aufgabe ist es, die Stoffparameter in Medien beliebiger optischer Dichte bestimmen zu können, insbesondere soll die Bestimmung der Sauerstoffsättigung von Blut sowohl in dicken Gefäßen, deren Dicke größer als die Eindringtiefe des Meßlichtes ist, als auch in kapillarem Gewebe ermöglicht werden.

Erfindungsgemäß wird das reflektierte und rückgestreute Licht nach spektraler Zerlegung durch eine Modellfunktion approximiert, welche sowohl das Spektrum eines Lichtanteils berücksichtigt, der vom Medium, ohne dieses vollständig zu durchdringen, rückgestreut bzw. reflektiert wird, als auch das Spektrum eines von einem Untergrund des Mediums reflektierten und gänzlich durch das Medium transmittierten Lichtanteils.

Primärspektren in der Modellfunktion sind Spektren, die an Vollblut in Transmission und in Reflexion vor schwarzem Untergrund gemessen wurden. Durch die spaltförmige Abtastung des Mediums mit einem scannenden Imaging Spektrometer wird die Sauerstoffsättigung für jeden Punkt im ortsaufgelösten Imagingspektrum längs des beleuchteten Spaltes bestimmt und die zweidimensionale Verteilung der Sauerstoffsättigung aus den Werten der Sauerstoffsättigung längs der Einzelspalte bestimmt.



DE 199 20 157 A 1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung von Stoffparametern in Medien, insbesondere zur zweidimensionalen Bestimmung der Sauerstoffsättigung in lebenden biologischen Geweben, wie dem Augenhintergrund bei ophthalmologischen Untersuchungen, bei dem das Medium beleuchtet und das von diesem reflektierte und rückgestreute Licht spektral zerlegt, orts aufgelöst gemessen sowie unter Approximation einer Modellfunktion ausgewertet wird. Sie kann überall dort genutzt werden, wo unmittelbare oder mittelbare Messungen ausschließlich in Transmission nicht möglich sind. Eine besondere Anwendung ist die Bestimmung der Sauerstoffsättigung am Augenhintergrund für ophthalmologische Untersuchungen.

- Bei Untersuchungen der Mikrozirkulation liefert die arterielle Sauerstoffsättigung in Verbindung mit dem Blutvolumendurchfluß entsprechend Gleichung (1) ein Maß für das Angebot an Sauerstoff, das einem zu versorgendem Gewebeareal zur Verfügung gestellt wird:

$$\text{Angebot} = \left(\frac{c_{\text{HbO}_2}}{c_{\text{HbO}_2} + c_{\text{Hb}}} \right)_{\text{arteriell}} \cdot \frac{V}{t} \cdot c_{\text{ges}} \cdot \eta \quad (1)$$

In der Formel (1) bedeuten:

$$\left(\frac{c_{\text{HbO}_2}}{c_{\text{HbO}_2} + c_{\text{Hb}}} \right)_{\text{arteriell}}$$

- arterielle Sauerstoffsättigung als relative Konzentration des sauerstofftragenden Hämoglobins zur Konzentration allen Hämoglobins, das zum Sauerstofftransport befähigt ist,
V/t – Volumendurchfluß

c_{ges} – Gesamtkonzentration des Hämoglobins im Blut

- η – Transportwirkungsgrad (Mol Sauerstoff/Mol Hämoglobin).

Wird die arterio-venöse Differenz der Sauerstoffsättigung bestimmt und in Gleichung (1) eingesetzt, so wird der Verbrauch an Sauerstoff pro Zeiteinheit in dem versorgten Gewebe bestimmt. Messungen der Sauerstoffsättigung speziell am Auge sind für die Erkennung organspezifischer pathologischer Prozesse aber auch für die Diagnostik und individuelle Therapieoptimierung systemischer Prozesse wertvoll.

- Es sind bereits Methoden zur Messung der Sauerstoffsättigung am Auge bekannt und in der DE 44 33 827 C2 beschrieben. Sie lassen sich einteilen in Verfahren ohne Berücksichtigung der Streuung des Lichtes an Erythrozyten, bei denen versucht wird, die Sauerstoffsättigung aus spektralen Messungen bei zwei Wellenlängen zu berechnen (beispielsweise in J. B. Hickam et al. Circulation 27, 1963, 375 oder in J. Gloster Exp. Eye. Res. Vol. 6, 1967, 187–212). Die Nachteile dieser Methode bestehen darin, daß die Streuung des Lichtes an den Erythrozyten nicht berücksichtigt wird, so daß eine Eichung der Methode bei einer definierten Schichtdicke erforderlich ist. Wie die Ergebnisse in M. H. Smith et al. Journal of Biomedical Optics 3 (3), 296–303 (1998) zeigen, ist diese Methode ungeeignet, ausreichend genaue absolute Werte für die Sauerstoffsättigung, selbst bei Gefäßdurchmessern in der gleichen Größenordnung, messen zu können. Von F. C. Delori, Applied Optics Vol. 27, 1113–1125, 6, (1988), wurde unter Verwendung von drei Wellenlängen eine Methode angegeben, die den Einfluß einer wellenlängenunabhängigen Streuung des Lichtes im Vollblut berücksichtigt. In der DE 44 33 827 C2 wird die Wellenlängenabhängigkeit der Streuung im Blut durch einen wellenlängenabhängigen Streuterm berücksichtigt, wobei nicht nur die Reflexion bei einzelnen Wellenlängen, sondern Spektren gemessen werden.

- Von Bille wird in der US 4,579,430 eine Laser Scanner Anordnung zur zweidimensionalen Bestimmung der Sauerstoffsättigung angegeben, bei welcher der Augenhintergrund mit drei Laserwellenlängen bei den isosbestischen Punkten von Hämoglobin und Oxyhämoglobin, sowie bei maximalem Unterschied in den Extinktionskoeffizienten beider Substanzen zweidimensional am Augenhintergrund bestimmt wird. Von Schweitzer et al. (D. Schweitzer, B. Kalve, M. Hammer, L. Leistriz: Oxygen saturation is not measurable sufficient exactly by laser scanner technique. Invest Ophthalmol & Vis Sci March 15, 1997, Vol. 38, No. 4, 488) wurde auch experimentell gezeigt, daß die Messung der Sauerstoffsättigung nach dieser Methode nicht ausreichend genau möglich ist. Von Taboada US 5,318,022 wird eine Spallampen-anordnung zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung am Augenhintergrund angegeben, bei der die Beleuchtung ebenfalls mit drei Laserwellenlängen erfolgt. Da in diesem Vorschlag der wesentliche Neuheitswert auf die gleichzeitige Messung bei den relativ kurzwelligen Argon-Linien 488, 501 und 514 nm liegt, wurde allerdings ein Bereich ausgewählt, in dem die wellenlängenabhängige Transmission der Okularmedien generell eine Messung der Sauerstoffsättigung in Frage stellt. Zusätzlich ist dieser Spektralbereich auch unter dem Gesichtspunkt der erhöhten Streuung am Augenhintergrund ungünstig gewählt.

- Da alle bisher bekannten Methoden zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung in biologischem Gewebe ausschließlich das Licht betrachten, welches durch das Blut transmittiert, ergibt sich der gemeinsame Nachteil, daß sich bereits bei größeren Durchmessern der retinalen Gefäße infolge sinkender Transmission und bei starker Pigmentierung unsichere Werte für die Sauerstoffsättigung ergeben, da die wellenlängenabhängige Eindringtiefe der verwendeten Strahlung deutlich kleiner ist als die Schichtdicke des Blutes. Solange die Bildung eines Quotienten aus der spektralen Reflexion auf einem Gefäß und der spektralen Reflexion neben dem Gefäß zur Berechnung der Sauerstoffsättigung erforderlich wird, ist es nicht möglich, die Sauerstoffsättigung im kapillarem Gewebe abzuschätzen oder zu messen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, die Stoffparameter in Medien beliebiger optischer Dichte bestimmen zu

können, insbesondere soll die Bestimmung der Sauerstoffsättigung von Blut sowohl in dicken Gefäßen, deren Dicke größer als die Eindringtiefe des Meßlichtes ist, als auch in kapillarem Gewebe ermöglicht werden.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß die Stoffparameter durch eine Modellfunktion nicht nur aus den Lichtteilen ermittelt werden, die das Medium transmittieren und an einem Untergrund reflektiert werden, sondern auch unter Berücksichtigung der Lichtanteile, die aus dem Medium selbst reflektiert bzw. rückgestreut werden.

Für die Sauerstoffsättigung von Blut bedeutet das, daß neben den Lichtanteilen die sowohl das Blut durchdrungen haben und an einem Untergrund reflektiert werden, auch diejenigen Lichtanteile gemessen und bei der Berechnung berücksichtigt werden, die an der Erythrozytensäule zurück gestreut werden, ohne das Blutgefäß durchdrungen zu haben.

Dabei wird durch die getrennte Verwendung von Primärspektren für das transmittierte und das intern reflektierte Licht für gesättigtes und reduziertes Vollblut berücksichtigt, daß die spektrale Modulation von transmittiertem und intern an der Erythrozytensäule rückgestreutem Licht selbst bei gleicher Sauerstoffsättigung und gleichem Gefäßdurchmesser unterschiedlich ausgeprägt ist.

Die Berechnung der Sauerstoffsättigung einer Blutschicht vor einem Untergrund erfolgt, indem das von der beleuchteten Blutschicht gemessene reflektierte Licht durch eine Modellfunktion approximiert wird, die sowohl das transmittierte und am Untergrund der Blutschicht reflektierte Licht als auch das besagte intern von der Blutschicht rückgestreute Licht berücksichtigt. Die Abhängigkeit des gemessenen Reflexionsspektrums von der Schichtdicke wird nur im Ausdruck für den transmittierten Anteil berücksichtigt. Der intern an der Blutsäule reflektierte bzw. rückgestreute Lichtanteil wird in dem betrachteten Wellenlängenbereich als wellenlängenunabhängig angenommen. Da sich die Anteile von transmittiertem und intern rückgestreutem Licht in Abhängigkeit von der Anzahl der Erythrozyten ändert, die sich im Meßvolumen befinden, werden diese Anteile in der Modellfunktion variabel angesetzt. Es wird nur der spektrale Bereich betrachtet, der in den Spektren der internen Rückstreuung keine Abhängigkeit von der Schichtdicke zeigt. Dieser Bereich ist etwa von 500 nm bis 586 nm anzusetzen. Als Primärspektren werden Spektren verwendet, die an Vollblut gemessen wurden. Es sind dies für den transmittierten Lichtanteil die Spektren der Extinktionskoeffizienten von gesättigtem und von reduziertem Vollblut oder vereinfachend die Transmissionsspektren von gesättigtem und von reduziertem Vollblut. Für den intern rückgestreuten Lichtanteil werden die Reflexionsspektren von gesättigtem und von reduziertem Vollblut verwendet, die in einer Küvette vor schwarzem Untergrund gemessen wurden.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es somit möglich, die Sauerstoffsättigung sowohl in Blutgefäßen beliebiger Dicke als auch im kapillaren Gewebe zu bestimmen.

Die Erfindung soll nachstehend anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert werden.

Es zeigen:

Fig. 1 Transmissionsspektren von Vollblut in einer Küvette in Abhängigkeit von der Dicke der Blutschicht,

Fig. 2 Reflexionsspektren von Vollblut bei verschiedenen Schichtdicken der Küvette und schwarzem Untergrund,

Fig. 3 schematische Darstellung der Reflexion bzw. Rückstreuung des Lichtes vom Untergrund bzw. von der Blutschicht,

Fig. 4 Reflexionsspektrum einer 100 µm dicken Schicht von gesättigtem Vollblut in einer Küvette bei farbigem Untergrund,

Fig. 5 Approximation eines verauschten Reflexionsspektrums einer retinalen Arterie durch die erfindungsgemäße Modellfunktion,

Fig. 6 ophthalmologische Anordnung zur 2-dimensionalen Messung der Sauerstoffsättigung an einem Augenhintergrund,

Fig. 7 Darstellung einer Feldblende in der Anordnung gemäß Fig. 6 zur Verringerung des Einflusses der regulären Reflexion auf einem Gefäß mit einem lichtundurchlässigen Bereich konfokal zum Eintrittsspalt eines Polychromators,

Fig. 8 Detaildarstellung der von den einzelnen Strahlengängen genutzten Aperturen in den Ebenen der Aperturblendenbilder AP' und AP".

Fig. 1 zeigt die Transmissionsspektren von gesättigtem Vollblut in einer Küvette in Abhängigkeit von der Dicke einer Blutschicht. Mit zunehmender Dicke dieser Blutschicht sinkt die Transmission für alle Wellenlängen zwischen 400 nm und 700 nm.

In Fig. 2 ist die Reflexion von Vollblut dargestellt, das in einer Küvette gemessen wurde, deren Rückseite durch schwarzes Glas realisiert wurde. Bei dieser Messung des Reflexionsspektrums von Vollblut vor dem schwarzen Untergrund wird Licht detektiert, das an den Erythrozyten rückgestreut wird. In den gemessenen Reflexionsspektren sind im wesentlichen zwei Bereiche zu unterscheiden. Im Bereich zwischen ca. 500 nm und ca. 600 nm dominiert die Absorption im Hämoglobin und die Spektren zeigen nahezu keine Abhängigkeit von der Schichtdicke. Im Wellenlängenbereich größer als ca. 600 nm ist die Absorption in Hämoglobin vergleichsweise reduziert und das Reflexionsspektrum wird durch die Rückstreuung des Meßlichtes dominiert. In diesem Spektralbereich besteht eine Abhängigkeit von der Schichtdicke, die entgegengesetzt zum Verhalten bei Transmission ist. Während die Transmission mit steigender Schichtdicke abfällt, steigt die Reflexion in diesem Spektralbereich mit zunehmender Schichtdicke an. Die dargestellten Spektren wurden an sauerstoffgesättigtem Vollblut gemessen. Bei gleicher Schichtdicke ist die spektrale Modulation des reflektierten Lichtes zwischen 500 nm und 600 nm wesentlich schwächer ausgeprägt, als bei transmittiertem Licht.

In Fig. 3 ist eine Gewebeschicht GS dargestellt, die sich vor einem Untergrund mit einer Reflexion R_g befindet. In der Gewebeschicht GS ist ein Blutgefäß BG eingelagert. Weiterhin befinden sich in der Gewebeschicht einzelne Kapillaren K. Das auf die Gewebeschicht GS auftreffende Licht (einfallendes Licht) wird in unterschiedlicher Weise beeinflusst, so daß sich das aus der Gewebeschicht GS austretende Licht aus verschiedenen Lichtanteilen zusammensetzt. Es ist zweckmäßig, zwischen einem Gefäßbereich und dessen Umgebung zu unterscheiden.

Im Gefäßbereich besteht das austretende meßbare Licht aus einem Anteil R_{sp} , der spiegelnd an Grenzmembranen reflektiert wird und nicht durch die Absorption oder Streuung im Blut beeinflusst ist.

Ein weiterer austretender Lichtanteil R_r ist der Teil des eintretenden Lichtes, der nach Reflexion am Untergrund das Blutgefäß BG durchdringt und durch Absorption und Streuung an den Erythrozyten beeinflusst ist.

Ein dritter Lichtanteil des über einem Gefäß austretenden Lichtes ist der Anteil R_i , der an den Erythrozyten der Blutsäule reflektiert wird, ohne das Gefäß durchdrungen zu haben. Neben einem Gefäß ist der Lichtanteil R_{ab} meßbar, der das Blut in den Kapillaren K durchdrungen hat und mit der Reflexion R_g am Untergrund reflektiert wurde. Ein Anteil R'_i wird an den Erythrozyten im kapillarem Gewebe reflektiert, ohne die Gewebeschicht GS bis zum Untergrund durchdrungen zu haben. Der an den Grenzmembranen spiegelnd reflektierte Lichtanteil R_{sp} ist auch neben dem Gefäßbereich im gesamten reflektierten Licht enthalten.

Die von der Gewebeschicht GS gemessenen Spektren werden auf die Spektren bezogen, die von einem Weißstandard gemessen wurden. Auf diese Weise werden auch die spektralen Charakteristika von Lichtquelle und Detektionssystem eliminiert.

- 10 Für die Bestimmung der Sauerstoffsättigung aus dem so normierten Reflexionsspektrum $R(\lambda)$ der Gewebeschicht ergibt sich folgende Modellfunktion:

$$R(\lambda) = w_1 \cdot R_t(\lambda) + w_2 \cdot R_i(\lambda) + w_3 \cdot R_{sp}(\lambda) \quad (2)$$

- 15 mit:

w_1, w_2 – Wichtungsfaktoren für den transmittierten und den intern rückgestreuten Lichtanteil (abhängig von der Sauerstoffsättigung des Blutes)

w_3 – Wichtungsfaktor für den nicht durch die Sauerstoffsättigung des Blutes beeinflussten Lichtanteil

$R_t(\lambda)$ – transmittiertes Licht

- 20 $R_i(\lambda)$ – intern rückgestreutes Licht

$R_{sp}(\lambda)$ – reflektiertes Licht, das nicht durch die Sauerstoffsättigung des Blutes beeinflusst ist.

Im transmittierten Lichtanteil werden die Einflüsse der durch die unterschiedlichen Werte der Sauerstoffsättigung veränderten Transmission des Vollblutes, das Produkt aus Schichtdicke und Konzentration sowie die Reflexionseigenschaften des Untergrundes R_g berücksichtigt:

$$25 \quad R_i(\lambda) = R_g^{P[1]}(\lambda) \cdot T_{Hb}^{P[2](1-OS)}(\lambda) \cdot T_{HbO2}^{P[2]OS}(\lambda) \quad (3)$$

mit

$R_g(\lambda)$ – Reflexion am Untergrund

- 30 T_{Hb} – Transmission des vollständig reduzierten Vollblutes bei einer bestimmten Schichtdicke z. B. 100 μm

T_{HbO2} – Transmission des vollständig gesättigten Vollblutes bei einer bestimmten Schichtdicke z. B. 100 μm

$P[1]$ – Exponent der Untergrundsreflexion

$P[2]$ – Faktor im Exponenten des reduzierten und des gesättigten Blutes, der die Konzentration und die Schichtdicke des Blutes berücksichtigt

- 35 OS – Sauerstoffsättigung.

Durch die Verwendung der Transmissionsspektren T_{Hb} und T_{HbO2} werden die Absorption und die Streuung des Vollblutes anhand experimentell bestimmter Werte berücksichtigt. Die in Gleichung (3) gewählte Darstellung ist gleichwertig mit der Verwendung von Extinktionsspektren von Vollblut, die durch Logarithmieren aus Transmissionsmessungen gewonnen wurden, und einer nachfolgenden Potenzierung.

- 40 Der nach interner Streuung an den Erythrozyten von der Blutschicht zurückgestreute Teil $R_i(\lambda)$ des Meßlichtes wird im Detail der Modellfunktion beschrieben zu:

$$R_i(\lambda) = R_{Hb}^{(1-OS)}(\lambda) \cdot R_{HbO2}^{OS}(\lambda) \quad (4)$$

- 45 $R_{Hb}(\lambda)$ und $R_{HbO2}(\lambda)$ sind die Reflexionsspektren der internen Rückstreuung an der Blutschicht, die in einer mit reduzierten und gesättigten Vollblut gefüllten Küvette vor schwarzem Untergrund gemessen wurden. Für diesen Lichtanteil wird in der Modellfunktion angenommen, daß im absorptionsdominierten Spektralbereich eine zu vernachlässigende Abhängigkeit von der Schichtdicke besteht.

- Für die Untergrundsreflexion in Gleichung (3) können unterschiedliche Ausdrücke verwendet werden, so daß sowohl eine globale Sauerstoffsättigung in der Gewebeschicht als auch die Sauerstoffsättigung in einzelnen Blutgefäßen bestimmt werden kann.

Wird beispielsweise für $R_g(\lambda)$ der Ausdruck:

$$50 \quad R_g^{P[1]}(\lambda) = S \cdot 10^{-P[1]E_{mel}(\lambda)} \quad (5)$$

eingesetzt, so wird die globale Sauerstoffsättigung im Gewebe bestimmt.

In Gleichung (5) bedeuten dann

S – Reflexion der Sclera (z. B. konstant und wellenlängenunabhängig),

$E_{mel}(\lambda)$ – Extinktion des Melanins.

- 60 Besonders für Anwendungen außerhalb der Ophthalmologie kann die spektrale Reflexion des Untergrundes auch durch einen analytischen Ausdruck beschrieben werden, z. B.:

$$R_g^{P[1a,1b]}(\lambda) = P[1a] \cdot \lambda^{-P[1b]} \quad (6)$$

- 65 Wird als Untergrundsreflexion R_g die gemessene Reflexion neben einem Gefäß verwendet, so wird die Sauerstoffsättigung im Gefäß bestimmt. Für dünne Blutschichten mit vernachlässigbarem meßbarem Anteil des intern rückgestreuten Lichtes und vernachlässigbarem Anteil der Streuung an der Extinktion des transmittierten Lichtes geht die erfindungsgemäße Modellfunktion in die in der DE 44 33 827 C2 angegebene Beziehung (11) über. Sie stellt somit eine verallgemein-

nerte Modellfunktion dar.

Zur Messung der Reflexionsspektren wird vorteilhafterweise die Imaging Spektrometrie verwendet, bei der das zu untersuchende Objekt mit weißem oder polychromatischem Licht beleuchtet wird und das Reflexionsspektrum für jeden beleuchteten Ort simultan nach Zerlegung an einem dispergierenden Element, beispielsweise einem abbildenden Gitter, in der Austrittsebene des Polychromators entsteht. Zur Auswertung wird nur der absorptionsdominierte Spektralbereich z. B. zwischen 510 nm und 586 nm verwendet.

Die Wirksamkeit des Modellberechnungsverfahrens soll an den nachfolgenden Beispielen demonstriert werden:

In Fig. 4 wurde das Reflexionsspektrum einer 100 µm dicken Schicht von gesättigtem Vollblut in einer Küvette mit der Modellfunktion nach den Gleichungen (2-4) berechnet, wobei die Rückseite der Küvette aus gelbem Material bestand. Das Reflexionsspektrum der gelben Rückwand in der wassergefüllten Küvette wurde als Untergrundsreflexion $R_g(\lambda)$ verwendet. Mit der Modellfunktion (Gleichungen 2, 3, 4) wurde eine sehr gute Approximation des Reflexionsspektrums der blutgefüllten Küvette erreicht. Die Sauerstoffsättigung des oxygenierten Vollblutes wurde zu $100.2 \pm 2\%$ bestimmt.

Fig. 5 zeigt die Approximation eines verrauschten Reflexionsspektrums einer retinalen Arterie anhand der erfindungsgemäßen Modellfunktion.

In Fig. 6 wird nach dem Prinzip der an sich bekannten Imaging Spektrometrie eine Anordnung vorgeschlagen, die zur zweidimensionalen Bestimmung der Sauerstoffsättigung in retinalen Gefäßen und im kapillaren Gewebe geeignet ist und mit welcher ein Beleuchtungsspalt über das Bildfeld gescannt und für jedes Pixel bei jeder Spaltposition aus den orts aufgelösten Reflexionsspektren die Sauerstoffsättigung nach der erfindungsgemäßen Modell-Approximation berechnet wird. Die Anordnung stellt ein Imaging Spektrometer mit scannender Schlitzbeleuchtung des Objektes dar, wobei dieses Imaging Spektrometer zur Steuerung und Auswertung so mit einem Detektorsystem und einem Rechner verbunden ist, daß aus den sequentiell am Augenhintergrund abgetasteten Bildstreifen nach spektraler Zerlegung der Reflexionsspektren in einem Imaging-Spektrographen spektral und örtlich aufgelöste Imaging Spektren für jeden Bildstreifen detektiert werden, aus denen für jeden Ort längs des Bildstreifens die Sauerstoffsättigung berechnet wird. Aus allen zu einem Bild des Augenhintergrundes gehörenden abgetasteten Bildstreifen kann dann die zweidimensionale Verteilung der Sauerstoffsättigung (Mapping) am Augenhintergrund berechnet werden.

Zur Zerlegung eines Bildes vom Hintergrund eines zu untersuchenden Auges 13 in eine Folge von Imaging Spektren längs einer Linie wird eine spaltförmige Feldblende 3 durch eine Weißlichtquelle 1, vorzugsweise eine Xenonlampe, so beleuchtet, daß diese von einer Linse 2 in eine Aperturblende 4 (AP) abgebildet wird, in welcher durch einen Spiegel 5 eine Aperturblendenteilung realisiert wird, und vermittels Linsen 6 und 8 durch ein Bild 7 (FB') der Feldblende 3 (FB) hindurch auf einen Kippspiegel 9 abgebildet wird, der sich in der Ebene eines Aperturblendenbildes AP' der Aperturblende 4 befindet. Eine Linse 11 bildet den Kippspiegel 9 über ein Feldblendenbild 10 (FB'') in die Pupille 12 des zu untersuchenden Auges 13 ab, so daß im Ergebnis die spaltförmige Feldblende 3 über die besagten Linsen und Spiegel sowie über die Augenlinse auf den Hintergrund des Auges 13 abgebildet wird. Damit beleuchtet dort der Lichtstrahl der Weißlichtquelle 1 durch Bewegung des Kippspiegels 9 streifenförmig unterschiedliche Felder 14. Das Reflexionslicht von den beleuchteten Feldern 14 durchläuft den beschriebenen abbildenden Strahlengang in entgegengesetzter Richtung, wodurch ein Descannen durch den Kippspiegel 9 erreicht wird, so daß jedes beleuchtete Feld 14 konfokal in eine spaltförmige Feldblende 32 abgebildet wird, die durch den Eintrittsspalt des Polychromators 33 realisiert wird. Durch die Geometrie des Spiegels 5 ist dabei das Meßlicht vom Beleuchtungslicht durch Aperturblendenteilung getrennt, so daß der Augenhintergrund frei von störenden Lichtreflexen untersucht werden kann. Da die spaltförmige Feldblende 32 der Eintrittsspalt eines Polychromators 33 ist, erfährt das Reflexionslicht für jeden beleuchteten Ort längs des Eintrittsspaltendes eine spektrale Zerlegung und wird als Imaging Spektrum in der Austrittsebene des Polychromators 33 von einem Detektorsystem 34, vorzugsweise eine ICCD Matrix, registriert. In einem an das Detektorsystem 34 angeschlossenen Rechner 35 wird aus jedem Imaging Spektrum 36 nach der erfindungsgemäßen Modellberechnung die Sauerstoffsättigung für jeden Ort der nacheinander beleuchteten Felder 14 bestimmt. Aus den für jedes beleuchtete Feld 14 berechneten Werten für die Sauerstoffsättigung wird aus Teilbildern 37 ein zweidimensionales Bild 38 der Sauerstoffsättigung für den Augenhintergrund rekonstruiert, in dem beispielsweise gleiche Werte als Sauerstoffmapping dargestellt sind.

Zum Ausgleich der spektralen Charakteristika der Strahlungsquelle, des optischen Abbildungssystems und des Detektorsystems 34 werden die vom zu untersuchenden Objekt gemessenen Spektren auf die spektrale Reflexion eines Weißstandards bezogen.

Um den störenden Einfluß von insbesondere an Gefäßen auftretenden regulären Reflexen zu beseitigen, erfolgt die scannende Spaltbeleuchtung so, daß das Objekt (Augenhintergrund) mit solch einer Feldblende 3 beleuchtet wird, die größer ist als das auf das Objekt abgebildete Bild des Eintrittsspaltendes vom Polychromator 33 und die in dem Bereich lichtundurchlässig ist, der konfokal auf den Eintrittsspalt des Polychromators 33 abgebildet wird (siehe Fig. 7).

Zur Einstellung der Meßanordnung zum Auge 13 wird dessen Augenhintergrund mit einer Lichtquelle 15 großflächig über Linsen 16, 18, 21, über eine Feldblende 17 (FBU) und deren Feldblendenbild 20 (FBU'), über eine Aperturblende 19 (APU), über einen Umlenkspiegel 22 sowie über die Linse 11 und die Augenlinse beleuchtet. Dieses Beleuchtungslicht erfährt kein Scannen. Der Hintergrund des zu untersuchenden Auges 13 wird über die Augenlinse, die Linse 11, über weitere Linsen 23, 25 und 28, über zwei Feldblendenbilder 24 (FBU'') und 27 (FBU''') und über eine Aperturblende 26 (APB) sowie deren Bild 29 (APB'') durch ein Beobachteraue 30 betrachtet. Das Beobachteraue 30 registriert in einem beobachteten Feld 31 (Bilder der Feldblenden 3 und 17) sowohl das von der Lichtquelle 15 erzeugte Umgebungslicht als auch die scannenden Felder 14. Die Beobachtung erfolgt reflexfrei, da der Beobachtungsstrahlengang in der Ebene des Aperturblendenbildes AP', in welcher sich der Kippspiegel 9 und der Umlenkspiegel 22 befinden, räumlich vom Umfeldbeleuchtungsstrahlengang und vom Meßbeleuchtungsstrahlengang getrennt ist. Zu diesem Zweck sind die Aperturblende 19 (APU) des Umfeldbeleuchtungsstrahlenganges und die Aperturblende 26 (APB) im Beobachtungsstrahlengang unsymmetrisch gestaltet, so daß Beleuchtungs- und Beobachtungslicht die Ebene des Aperturblendenbildes AP' räumlich getrennt von den Strahlengängen für die schlitzförmige Beleuchtung und Messung durchtreten, wobei Bilder 29 der Aperturblende 26 für den Beobachtungsstrahlengang in der Aperturblendenebene des Beobachterauges 30 oder des Systems aus einem Detektor 42 und einer Linse 41 entstehen. Die Aperturblendenteilung in der Ebene der Apertur-

blendenbilder AP' und AP'' ist in Fig. 8 angegeben.

Der Augenhintergrund des Auges 13 kann durch Einschwenken eines Spiegels 39 über Linsen 40, 41 auf den zweidimensionalen Detektor 42 abgebildet werden, so daß der Untersuchungsbereich des Augenhintergrundes dokumentiert werden kann, wobei dieses Bild vorteilhafterweise mit dem rekonstruierten Bild der Sauerstoffsättigung überlagert wird. Damit wird eine Zuordnung des funktionellen Bildes der Sauerstoffsättigung mit dem die Morphologie des Augenhintergrund beschreibenden Bildes erreicht, was zu einer klinisch wertvollen Informationsverdichtung führt. Bei ausreichender Objektbeleuchtung des Augenhintergrundes durch Umfeldlicht kann auf die schlitzförmige Meßfeldbeleuchtung verzichtet werden und das Bild des Objektes wird durch die Scanbewegung des Kippspiegels 9 am Eintrittspalt des Polychromators 33 vorbeigeführt.

10

Aufstellung der verwendeten Bezugszeichen

- 1 Weißlichtquelle
- 2, 6, 8, 11 Linse
- 15 3, 17 Feldblende
- 4, 19, 26 Aperturblende
- 5, 39 Spiegel
- 7, 10, 20, 24, 27, 31 Feldblendenbild
- 9 Kippspiegel
- 20 12 Pupille
- 13 Auge
- 14 Felder
- 15 Lichtquelle
- 16, 18, 21 Linse
- 23 22 Umlenkspiegel
- 23, 25, 28, 40, 41 Linse
- 29 Bilder der Aperturblende 26
- 30 Beobachteraue
- 31 beobachtetes Feld
- 30 32 spaltförmige Feldblende
- 33 Polychromator
- 34 Detektorsystem
- 35 Rechner
- 36 Imaging Spektrum
- 35 37 Teilbilder
- 38 zweidimensionales Bild der Sauerstoffsättigung
- 42 Detektor
- 43 lichtundurchlässiger Bereich
- AP, APU, APB Aperturblende
- 40 AP', AP'', APB'' Aperturblendenbild
- FB, FBU Feldblende
- FB', FB'', FB''' Feldblendenbild
- FBU', FBU'' Feldblendenbild
- FBU''', FBU'''' Feldblendenbild
- 45 GS Gewebeschnitt
- BG Blutgefäß
- R_g Reflexion am Untergrund
- K Kapillaren
- R_{sp}, R_t, R_{ab}, R_i, R_i' Lichtanteil

50

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung von Stoffparametern in Medien, insbesondere zur zweidimensionalen Bestimmung der Sauerstoffsättigung in lebenden biologischen Geweben, bei dem das Medium beleuchtet und das von diesem reflektierte und rückgestreute Licht spektral zerlegt, ortsaufgelöst gemessen sowie unter Approximation einer Modellfunktion ausgewertet wird, **dadurch gekennzeichnet**, daß das reflektierte und rückgestreute Licht nach spektraler Zerlegung durch eine Modellfunktion approximiert wird, welche sowohl das Spektrum eines Lichtanteils berücksichtigt, der vom Medium, ohne dieses vollständig zu durchdringen, rückgestreut bzw. reflektiert wird, als auch das Spektrum eines an einem Untergrund des Mediums reflektierten und gänzlich durch das Medium transmittierten Lichtanteils enthält.

60

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Approximation nach der Modellfunktion

$$R(\lambda) = w_1 \cdot R_t(\lambda) + w_2 \cdot R_i(\lambda) \quad (2)$$

65

erfolgt, mit

w₁ – Wichtungsfaktor für den vom Untergrund reflektierten und durch das Medium transmittierten Lichtanteil
w₂ – Wichtungsfaktor für den im Medium reflektierten bzw. rückgestreuten Lichtanteil
R_t(λ) – transmittierter Lichtanteil

$R_r(\lambda)$ – im Medium reflektierter bzw. rückgestreuter Lichtanteil.

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß zur Berechnung des transmittierten Lichtanteils $R_t(\lambda)$ die Transmissionsspektren von reduziertem und von gesättigtem Vollblut als Primärspektren verwendet werden.

4. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß zur Berechnung des reflektierten bzw. rückgestreuten Lichtanteils $R_r(\lambda)$ die vor einem schwarzem Untergrund gemessenen Spektren des im Medium reflektierten bzw. rückgestreuten Lichtanteils von reduziertem und von gesättigtem Vollblut als Primärspektren verwendet werden.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reflexion am Untergrund durch den analytischen Ausdruck

$$R_g^{P[1a,1b]}(\lambda) = P[1a] \cdot \lambda^{-P[1b]} \quad (6)$$

beschrieben wird, mit

$P[1a]$ – Parameter zur Charakterisierung des wellenlängenunabhängigen Teils der Untergrundreflexion

$P[1b]$ – Parameter zur Charakterisierung des wellenlängenabhängigen Teils der Untergrundreflexion.

6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß für ophthalmologische Untersuchungen die Reflexion am Untergrund durch den analytischen Ausdruck

$$R_g^{P[1]}(\lambda) = S \cdot 10^{-P[1] \cdot E_{\text{mel}}(\lambda)} \quad (6)$$

beschrieben wird, mit

$P[1]$ – Exponent der Untergrundreflexion.

7. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung in einem Gefäß das Reflexionsspektrum der Nachbarschaft des Gefäßes als Untergrundreflexion verwendet wird.

8. Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Modellfunktion weiterhin einen vom Medium reflektierten bzw. rückgestreuten Lichtanteil (R_{sp}) enthält, dessen spektraler Verlauf nicht durch die Sauerstoffsättigung beeinflusst ist.

9. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zum Zweck der Bestimmung einer zweidimensionalen Verteilung der Sauerstoffsättigung von Blut das Medium großflächig beleuchtet und sequentiell in Bildstreifen schlitzförmig abgetastet wird, daß für jeden Bildstreifen das Imaging Spektrum gemessen wird, daß durch Approximation der für jedem Ort gemessenen Spektren innerhalb der abgetasteten Bildstreifen die Sauerstoffsättigung berechnet wird und daß aus den berechneten Werten der Sauerstoffsättigung längs jedes abgetasteten Bildstreifens ein zweidimensionales Bild der Sauerstoffsättigung am Augenhintergrund aufgebaut wird.

10. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß bei ophthalmologischen Untersuchungen zum Zweck der Bestimmung einer zweidimensionalen Verteilung der Sauerstoffsättigung von Blut der Augenhintergrund unter schlitzförmiger Meßfeldbeleuchtung sequentiell in Bildstreifen abgetastet und für jeden Bildstreifen das Imaging Spektrum gemessen wird, daß durch Approximation der für jedem Ort gemessenen Spektren innerhalb der abgetasteten Bildstreifen die Sauerstoffsättigung berechnet wird und daß aus den berechneten Werten der Sauerstoffsättigung längs jedes abgetasteten Bildstreifens ein zweidimensionales Bild der Sauerstoffsättigung am Augenhintergrund aufgebaut wird.

11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Bild der zweidimensionalen Verteilung der Sauerstoffsättigung mit einem Reflexionsbild des Augenhintergrundes überlagert wird, wodurch eine Kombination aus funktionellem und morphologischem Bild erreicht wird.

12. Anordnung zur Durchführung des Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß eine beleuchtete spaltförmige Blende (3) über optisch abbildende und strahlführende sowie -formende Elemente (4, 5, 6, 7, 8, 11), einschließlich eines schwenkbaren Spiegels (9), auf den Hintergrund eines zu untersuchenden Auges (13) jeweils in streifenförmigen Feldern (14) abgebildet wird, daß das von den streifenförmigen Feldern (14) jeweils reflektierte bzw. rückgestreute Licht über dieselben optisch abbildenden und strahlführenden Elemente (6, 8, 11), einschließlich des schwenkbaren Spiegels (9), konfokal in eine spaltförmige Blende (32) als Eintrittsspalt eines Polychromators (33) abgebildet wird, dessen Ausgang zum Zweck der Berechnung der Sauerstoffsättigung für jeden Ort der nacheinander beleuchteten und abgetasteten Felder 14 über einen Detektor (34) mit einem Rechner (35) in Verbindung steht.

13. Anordnung gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß eine zusätzliche Lichtquelle (15) zur großflächigen Beleuchtung des Hintergrundes vom Auge (13) vorgesehen ist und daß Mittel (22) vorgesehen sind, um diesen Beleuchtungsstrahl separat von dem scannenden Strahl der Feldblende (3) sowie von den aus dem Auge (13) austretenden Abtaststrahlen der streifenförmigen Felder (14) zu führen und daß weiterhin Mittel (19, 26) vorgesehen sind, um den Strahlengang für die großflächige Beleuchtung des Augenhintergrundes von dem Strahlengang für dessen reflexfreie großflächige Beobachtung zu trennen.

14. Anordnung gemäß Ansprüchen 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß zum Zweck einer visuellen Kontrolle des Hintergrundes vom Auge (13) Mittel (9, 23, 25, 26, 27, 28) vorgesehen sind zur Abtrennung eines Teils der aus dem Auge (13) austretenden Abtaststrahlen in einer Aperturblende (AP") des Auges (13) und zur Führung des Teilstrahls auf ein Beobachteraue (30).

15. Anordnung gemäß Ansprüchen 12 und 13, dadurch gekennzeichnet, daß zur Vermeidung des störenden Einflusses von insbesondere an Gefäßen auftretenden regulären Lichtreflexen die Feldblende (3) so ausgebildet ist, daß sie am Augenhintergrund des Auges (13) ein größeres Feld beleuchtet, als auf den Eintrittsspalt des Polychromators abgebildet wird, wobei in der Feldblende (3) der zum Eintrittsspalt des Polychromators (33) kongruente Bereich lichtundurchlässig ist und der Augenhintergrund nur außerhalb dieses kongruenten Bereiches beleuchtet wird.

16. Anordnung gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß ein Sensor (42) zur Bildaufzeichnung vom Au-

DE 199 20 157 A 1

genhintergrund des Auges (13) vorgesehen ist.

17. Anordnung gemäß Ansprüchen 14 und 16, dadurch gekennzeichnet, daß im Strahlengang zur großflächigen Beobachtung des Hintergrundes vom Auge (13) strahlumlenkende Mittel, beispielsweise ein schwenkbarer Spiegel (39), vorgesehen sind, welche das Licht für die großflächige Beobachtung des Augenhintergrundes zur Aufnahme eines Reflexionsbildes auf den Sensor (42) lenken.

Hierzu 8 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

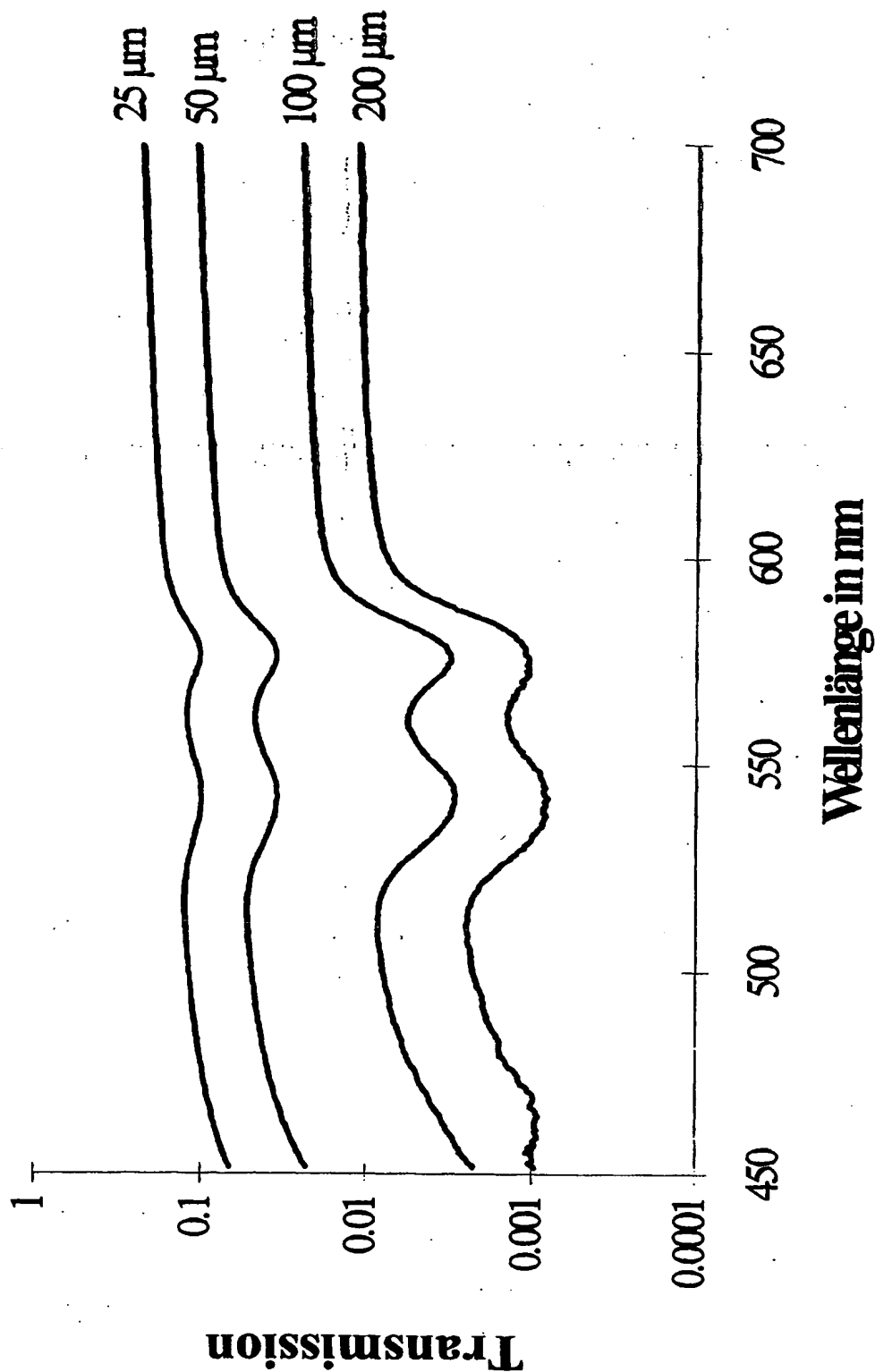
45

50

55

60

65



Figur 1

Nummer:

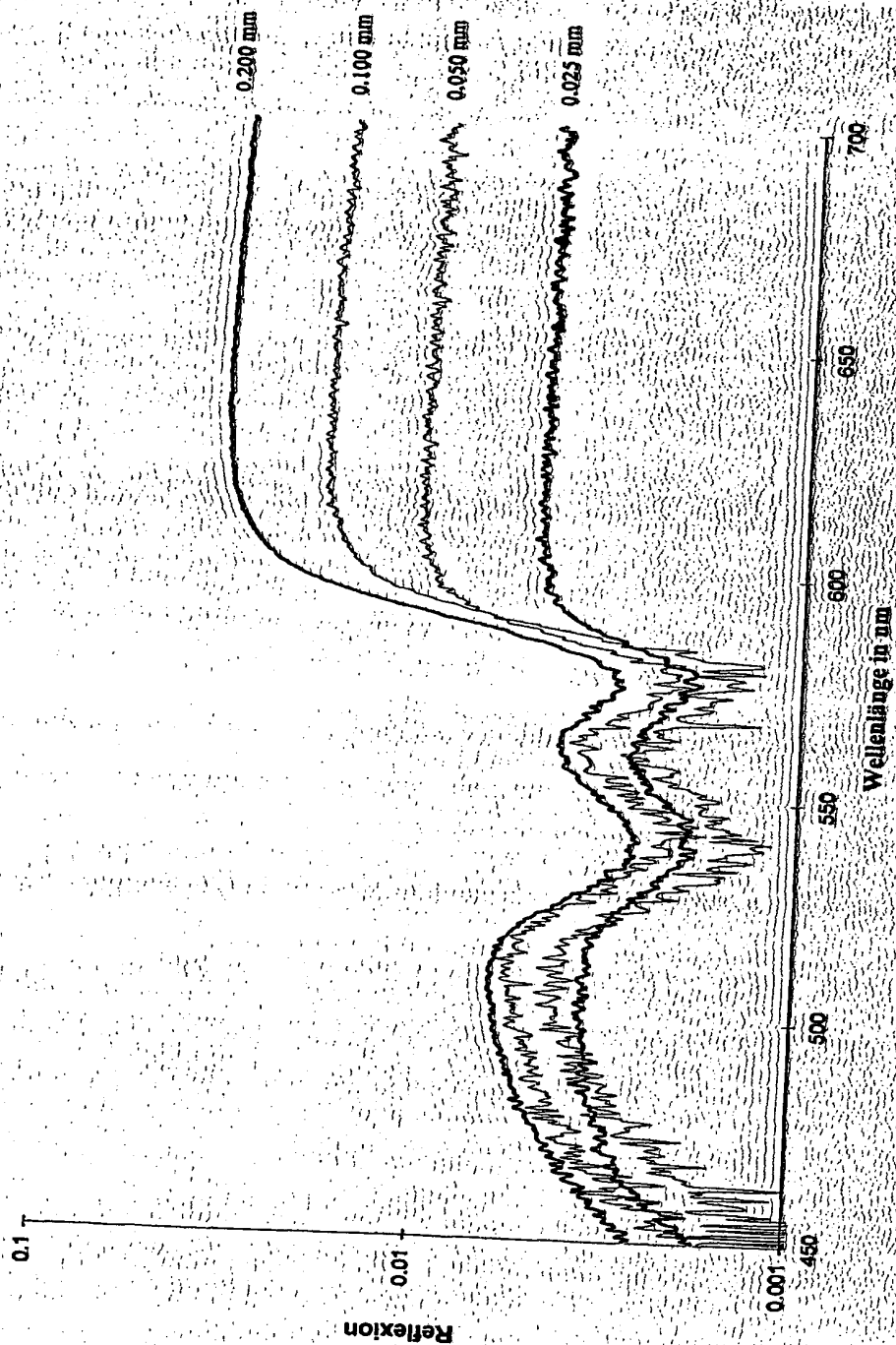
Int. Cl. 7:

Offenlegungstag:

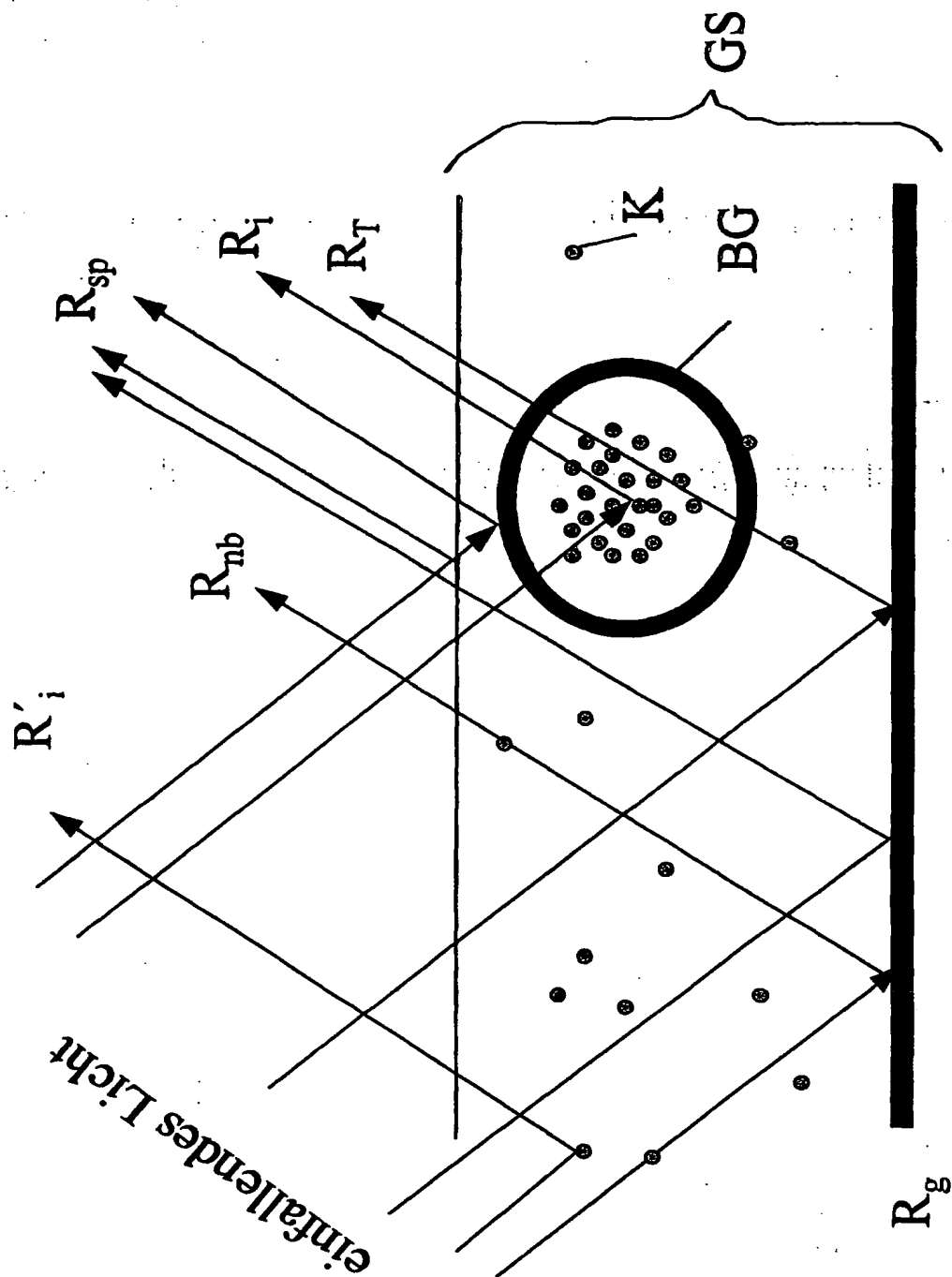
DE 199 20 157 A1

G 01 J 3/42

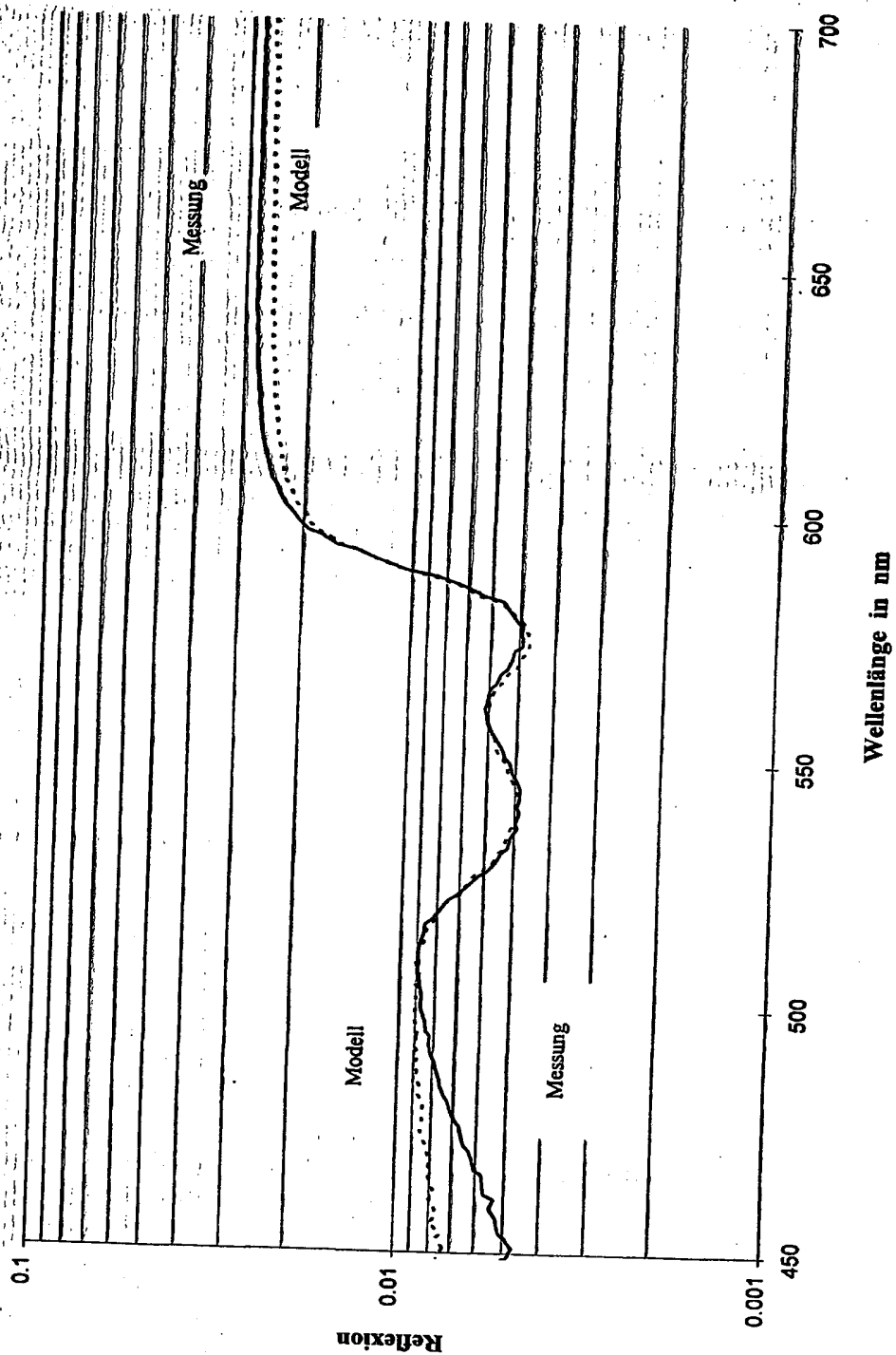
21 November 2000



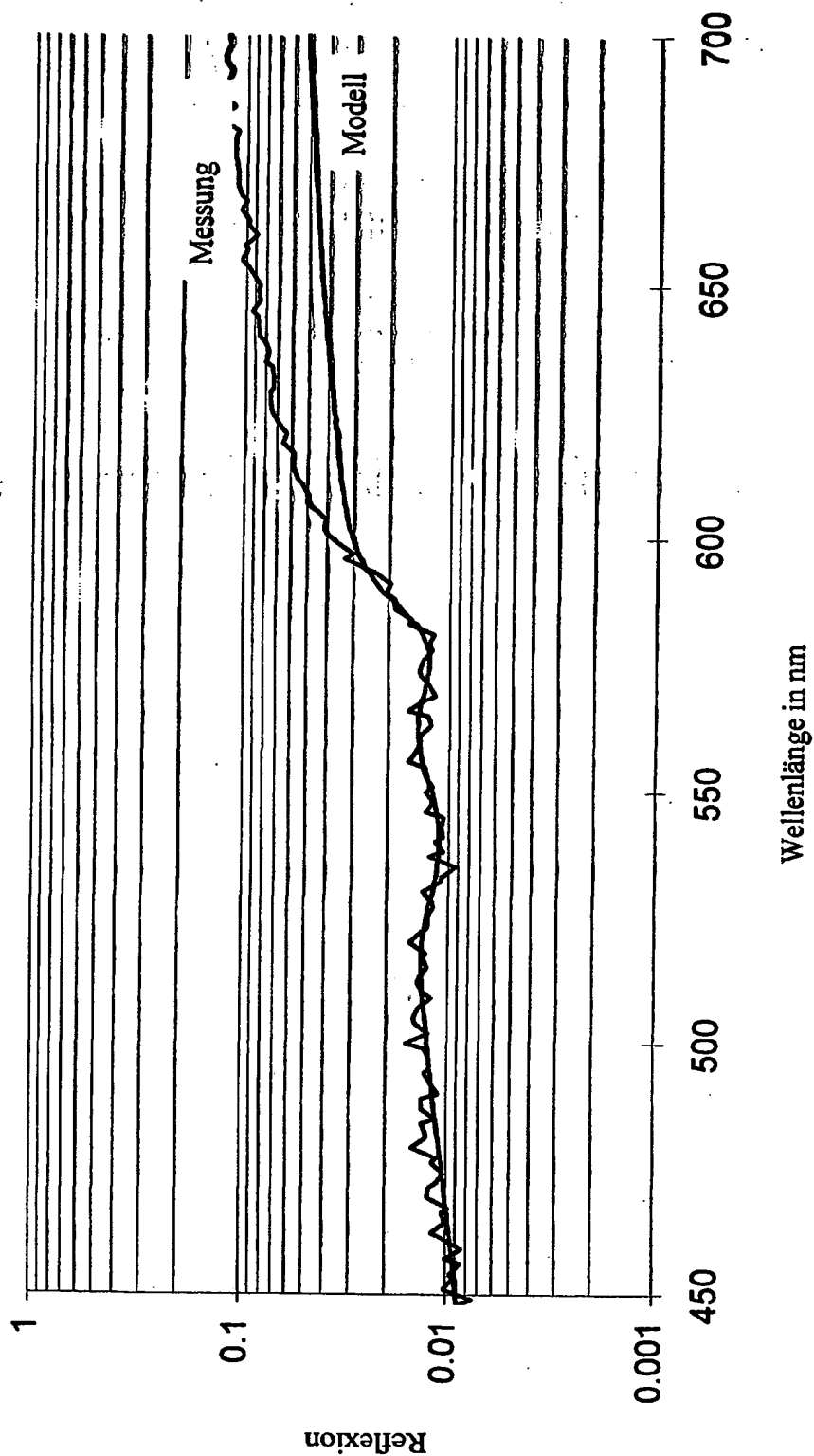
Figur 2



Figur 3



Figur 4



Figur 5

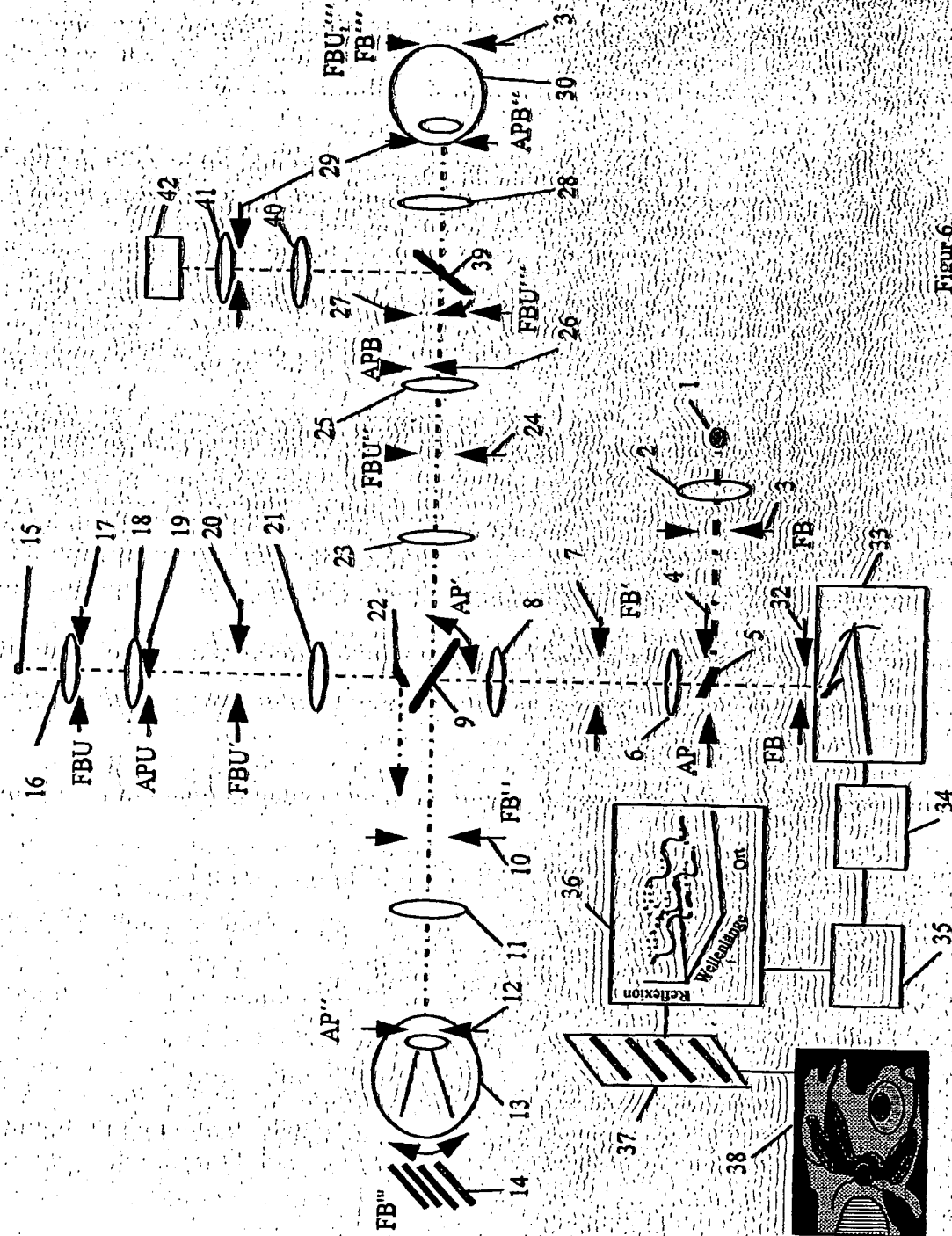
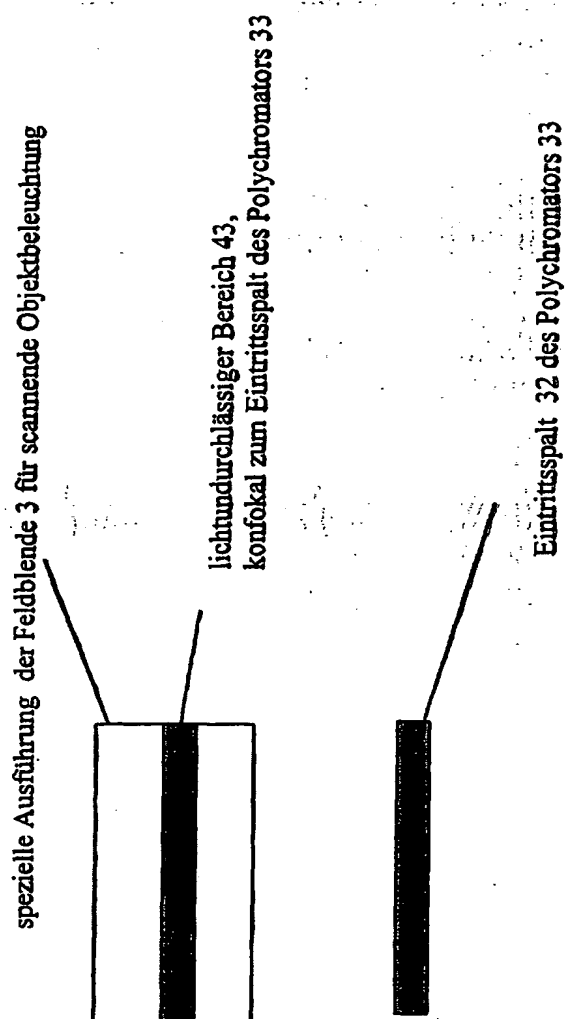
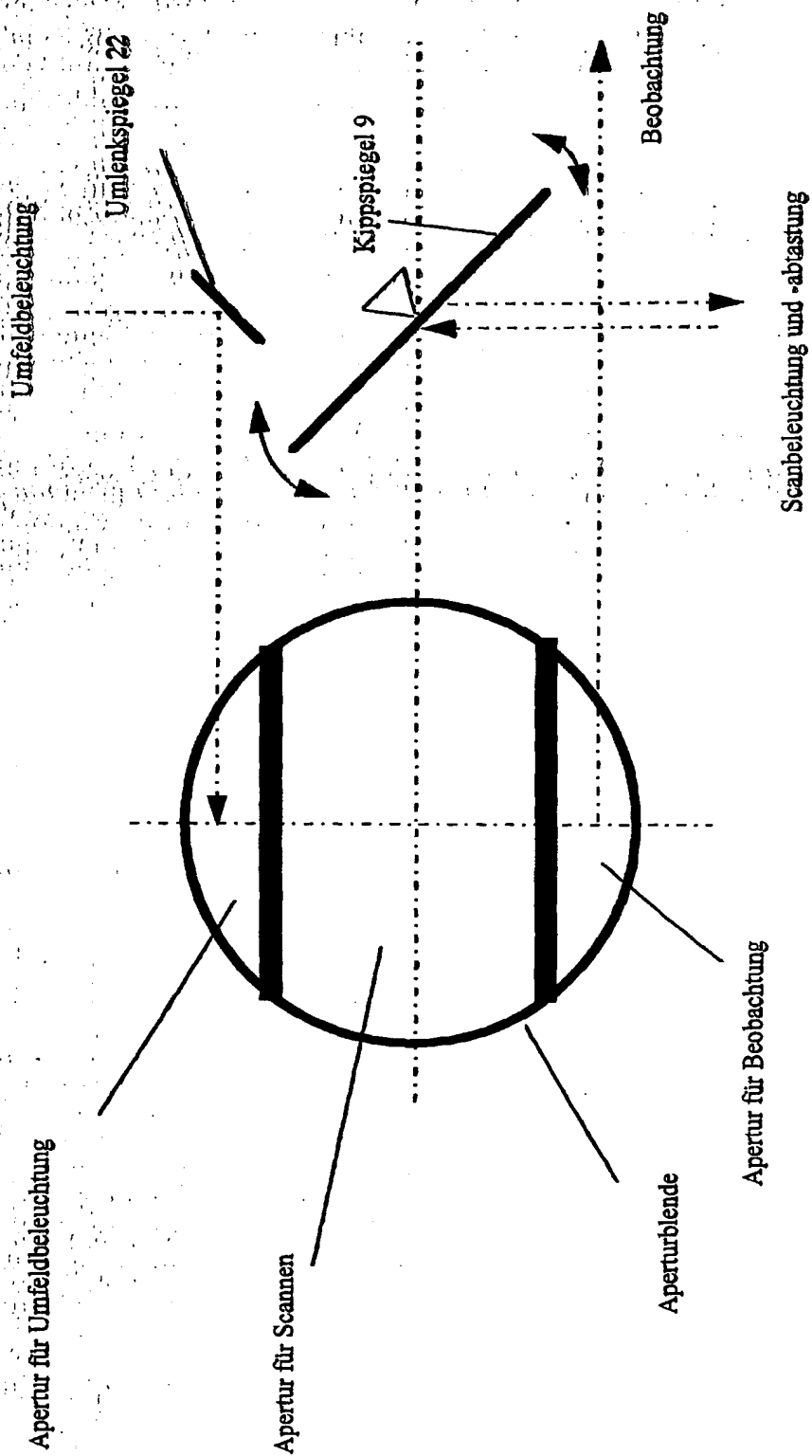


Figure 6



Figur 7



Figur 8

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)